

# Asthma Selected Papers

## 2020.12~2021.1

### 論文選定方法

発行時期 : 2020年12~2021年1月の約1ヵ月間([Online ahead of print]も対象としたため、実際には2021年2月以降に発刊されたものも含まれます)

対象雑誌 :

基礎系 : Nature, Cell, Science, Nat Genet, Nat Immun, EMBO J, Am J Respir Cell Mol Biol, Am J Physiol, Proc Natl Acad Sci, Nat Med

臨床系 : Immunity, J Clin Invest, Nat Commun, J Exp Med, Lancet, N Engl J Med, JAMA, BMJ, Ann Intern Med, Lancet Respir Med

学会誌 : Chest, Thorax, Eur Respir J, Respir Med, Am J Respir Crit Care Med, Respirology, Ann Am Thorac Soc, J Allergy Clin Immunol, Allergy

1. 対象雑誌に掲載された「Asthma」に関する原著論文より、本コンテンツ編集委員である一ノ瀬正和先生・井上博雅先生・長瀬洋之先生が、医療関係者にとって有益であるという観点から約10論文を厳選します。
2. 掲載論文は、「病態」「疫学」「診断」「治療」のカテゴリーに分け、井上博雅先生・長瀬洋之先生には「病態」カテゴリーから、一ノ瀬正和先生には「疫学」「診断」「治療」カテゴリー(「病態」以外)のなかから論文をそれぞれ4~5編を推薦いただいています。
3. 掲載論文はメディカルレビュー社編集部にて抄訳を付します。
4. 抄訳は一ノ瀬正和先生・井上博雅先生・長瀬洋之先生のご監修を経て、掲載決定となります。

### 編集委員

一ノ瀬 正和 先生(大崎市民病院アカデミックセンター監理官)

井上 博雅 先生(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学教授)

長瀬 洋之 先生(帝京大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー学教授)

記載された薬剤の使用にあたっては添付文書をご参照下さい。

## 基礎編

### ● 病態

Azim A, Green B, Lau L, et al.

Peripheral airways type 2 inflammation, neutrophilia and microbial dysbiosis in severe asthma.

Allergy. 2021 ; 76 ( 7 ) : 2070-2078.

【背景】IL-13は、喘息の臨床病態において中心的役割を果たす典型的なT2サイトカインである。IL-13応答遺伝子は、喘息患者の中気道上皮で発現が亢進しており、重症喘息でも高用量の吸入ステロイド療法により正常化することができるが、末梢気道ではそうではない。本研究では、気管支肺泡洗浄液(BAL)解析により、重症喘息患者の末梢気道におけるIL-13の役割に関する理解を深めることを目的とした。【方法】重症喘息(78例)を含む喘息患者と健常被験者の計203例からBAL検体を採取した。多項目サイトカイン免疫測定プラットフォームにより炎症性メディエーターを測定した。この分析はさらに被験者59例を対象に再検され、末端標識制限酵素断片多型分析法によりBAL検体の16S rRNA解析を行った。【結果】高用量吸入ステロイド薬の投与にもかかわらずBAL中IL-13が高値を示す重症喘息患者は、IL-13濃度が正常範囲である患者と比較して、肺機能の重症度が高く、BAL中好中球百分率が有意に高かったが、BAL中好酸球については高くなかった。この結果は第2のコホートで再現され、BAL中IL-13および好中球増加と、末梢気道の病原性細菌の増加との関連も認められた。【結論】重症喘息に伴うBAL中好中球増加および細菌叢の異常と関連するIL-13のステロイド抵抗性が明らかになった。本研究によって、重症喘息の生物学的複雑さと、本疾患において末梢気道の自然および適応免疫応答についての理解を深めることの重要性が明確になった。

Hadebe S, Khumalo J, Mangali S, et al.

## Deletion of IL-4R $\alpha$ signalling on B cells limits hyperresponsiveness depending on antigen-load.

J Allergy Clin Immunol. 2020 ; 148 ( 1 ) : S0091-6749 ( 20 ) 32425-8

2

【背景】B細胞は免疫グロブリンE (IgE) の分泌を通じてアレルギーにおいて重要な役割を果たす。インターロイキン4受容体 $\alpha$  (IL-4R $\alpha$ ) は、アレルギー性喘息で中心的役割を果たしており、タイプ2サイトカイン産生、IgE分泌、気道過敏性 (AHR) を調節する。IL-4によるB細胞の活性化は、クラススイッチに必須であり、Bエフェクター2 (Be2) 細胞の誘導に寄与する。Be2細胞およびB細胞におけるIL-4R $\alpha$  を介したシグナリングの役割は十分明らかにはなっていない。本研究では、IL-4R $\alpha$  応答性B細胞またはBe2機能が実験的アレルギー性喘息に不可欠かどうかを検討した。【方法】B細胞上のIL-4R $\alpha$  を欠損させたマウス ( $mb1^{cre}IL-4R\alpha^{-/lox}$ ) または対照マウス ( $IL-4R\alpha^{-/lox}$ ) と、B細胞上のIL-4またはIL-4/IL-13を欠損させたマウスを、高用量HDM (10 $\mu$ g超) または低用量HDM (3 $\mu$ g未満) で感作、チャレンジした。感作前日またはチャレンジ前日に、ナイーブIL-4R $\alpha^{-/lox}$ またはIL-4R $\alpha^{-/-}$ B細胞を $\mu$ MT $^{-/-}$ マウスに養子導入した。肺炎症、細胞浸潤、AHRを解析した。【結果】特に抗原負荷が少ない場合に、十分なTH2アレルギー性免疫応答にB細胞上でのIL-4R $\alpha$ シグナリングが重要であることが明らかになった。B細胞上でのIL-4R $\alpha$ シグナリングは胚中心形成に不可欠であり、アレルギー性応答のエフェクター相に必須であった。Be2細胞はAHRには必須であったが、その他のパラメータにはそうではなかった。【結論】B細胞上でのIL-4R $\alpha$ シグナリングは、特に抗原負荷が少ない場合に、十分なTH2応答、Be2機能、胚中心形成、濾胞性ヘルパーT細胞に寄与するため、アレルギー性喘息には有害である。

## 臨床編

## 疫学

Bhatawadekar SA, Ubong Peters U, Walsh RR, et al.

## Central airway collapse is related to obesity independent of asthma phenotype.

Respirology. 2021 ; 26 ( 4 ) : 334-341.

3

【背景と目的】肥満（体）における成人発症非アレルギー性の喘息は、コンプライアンスの異常、即ち肺末梢の虚脱によって特徴づけられるがこの異常が中枢気道にも存在するののかについては解明されていない。われわれは喘息あり・喘息なしの痩身および肥満体の個人間で、中枢気道の虚脱を比較した。【方法】残気量（RV）位と全肺気量（TLC）位における、気管、左主気管支、右中間幹気管支、右下葉気管支の内腔面積と形状（真円度）をCTによって比較した横断研究が行われた。【結果】11例の痩身の対照〔BMI 22.4（21.5, 23.8）kg/m<sup>2</sup>〕, 10例の喘息ありの痩身の患者（23.6（22.0, 24.8）kg/m<sup>2</sup>）, 10例の肥満体の対照〔45.5（40.3, 48.5）kg/m<sup>2</sup>〕および21例の喘息ありの肥満体の患者〔39.2（35.8, 42.9）kg/m<sup>2</sup>〕において、内腔面積と真円度は、残気量から全肺気量までの肺気量の増加に伴って、4つの全ての気道において、顕著に増加した（すべてp<0.05）。肺気量に伴う面積と真円度の変化は、喘息あり・喘息なしの肥満体の個人において同様であり、どちらの肥満体のグループも残気量において重度の気道虚脱を呈していた。多変量解析では、内腔面積の変化はBMIと、真円度の変化は腹囲と関連していたが、どちらも喘息の診断とは関連していなかった。【結論】中枢気道の過度の虚脱は、肥満と関連しており、肥満体の対照と肥満体で喘息のどちらにおいても生じた。増加した気道虚脱は、特に肺気量のより少ない肥満体の個人における換気障害につながる可能性があり、肥満体の個人における喘息を複雑化させる。

Lovinsky-Desir S, Jung KH, Montilla M, et al.

## Locations of Adolescent Physical Activity in an Urban Environment and Their Associations with Air Pollution and Lung Function.

Ann Am Thorac Soc. 2021 ; 18 ( 1 ) : 84-92.

4

【背景】高濃度の大气汚染に曝されながら身体活動を行うと、汚染物質や汚染ガスの吸入増加につながるおそれがある。そのため、都市部ではその建築環境の特性上、身体活動が行われる特定の場所で有害な吸入曝露のリスクが高まり、肺機能の低下につながる可能性がある。本研究は、都市環境の中で小児が中等度から強度の活動（MVA）を行う場所を特定することを目的とし、屋外の活動には大气汚染曝露の増加と肺機能低下が伴うという仮説を立てた。【方法】ニューヨーク市（NYC）在住の9～14歳児（151名）に、GPS装置とリスト型加速度計を1期24時間として2期装着してもらった。タイムスタンプ付きのGPSポイントと加速度計データをArcGISで集計してマッピングし、小児がMVAを行った場所を特定した。ストリートレベルの汚染に関するland use regressionモデルに基づき、2.5ミクロン未満の微粒子と二酸化窒素（NO<sub>2</sub>）を場所ごとに測定した。NYCの中心部1地点で得られた日ごとの濃度に基づき、各時点での大气汚染曝露の程度を決定した。1秒量（FEV<sub>1</sub>）、努力肺活量（FVC）、最大中間努力呼気流量（FEF<sub>25-75</sub>）のデータを1期24時間の各期の後に収集した。多変量線形回帰モデルを用いてデータを解析し、MVAの時間と肺機能および大气汚染の関連を別々のモデルで検証した。さらに、multiplicative interaction term（MVA時間×季節）を組み込み、MVA時間と肺機能の転帰の関連が暖かい季節と寒い季節で変化するか検証した。【結果】平均すると、季節に関係なく、小児がMVAに費やした時間は屋外（38.2±39.6分/日）のほうが屋内（71.9±74.7分/日）よりも少なかった（p<0.01）。屋外でのMVAの大部分は歩道や車道で行われ（30.2±33.3分/日、屋外の76.9%）、その場所でのNO<sub>2</sub>の年平均濃度は比較的高かった。屋外でのMVA時間の四分位範囲（IQR）の増加（44分）は、NO<sub>2</sub>の年平均濃度の高値（p<0.01）と関連したが、2.5ミクロン未満の微粒子とは関連しなかった。暖かい季節では、屋外でのMVA時間のIQRの増加に伴い、小児のFEV<sub>1</sub>/FVCが1.41%低下し（95%CI -2.46～-0.36）、% FEF<sub>25-75</sub>が4.40%低下した（95%CI -8.02～-0.78）。これらの結果は、場所ごとのNO<sub>2</sub>の年平均濃度で調整後も持続した。寒い時期にはMVA時間と肺機能の間に関連は認められず（p>0.05）、交互作用（MVA時間×季節）の正式な検証では有意差が認められた（交互作用のp=0.01 [FEV<sub>1</sub>/FVC]、0.03 [FEF<sub>25-75</sub>]）。【結論】NYC在住の小児は、屋内よりも屋外で活動を行う時間が少なかった。屋外活動は交通汚染源の付近で行われることが最も多く、NO<sub>2</sub>の年平均濃度の高値と関連していた。暖かい季節には、屋外活動は肺機能低下と関連したが、この関連は運動時の屋外汚染曝露の増加によるものではないと考えられた。

Spitzer C, Ewert R, Völzke H, et al.

### Childhood maltreatment and lung function : Findings from the general population.

Eur Respir J. 2020 ; 57 ( 4 ) : 2002882.

5

【背景】小児期の虐待 (CM) が自己申告による喘息やCOPDと関連していることを示すエビデンスが蓄積しているが、CMとスパイロメトリーに基づく肺機能の客観的測定値との関連はこれまで評価されていない。【方法】一般集団の成人1,386名を対象に、病歴聴取とスパイロメトリーによる肺機能検査を行った。参加者にはChildhood Trauma Questionnaireを記入してもらい、精神的・身体的・性的虐待や情緒的・身体的ネグレクトの経験を評価した。【結果】参加者の25.3%が1種類以上のCMを報告した。被虐待経験群は、被虐待未経験群と比較して、閉塞性気道疾患に対する治療薬の使用や気流制限の典型的な徴候・症状が有意に多く認められた。被虐待経験群は、被虐待未経験群と比較して、FEV<sub>1</sub>、FVC、PEFの値が数値上低かったが、年齢・性別・身長・喫煙などの共変量で調整後は有意差がみられなかった。同様に、FEV<sub>1</sub>/FVC比に差はなく、気流閉塞の頻度もその定義にかかわらず差はなかった。スパイロメトリーで測定された肺機能パラメータと関連する特定の種類のCMはなかった。【結論】本研究の結果は、自己申告に基づく診断に頼っていた従来の研究で示されているCMと閉塞性肺疾患の関連に疑問を投げかけるものであり、その不一致の理由についても考察した。

Pollevick ME, Xu KY, Mhango G, et al.

### The Relationship Between Asthma and Cardiovascular Disease : An Examination of the Framingham Offspring Study.

Chest. 2020 ; 159 ( 4 ) : S0012-3692 ( 20 ) 35355-1.

6

【背景】喘息は心血管疾患 (CVD) のリスク因子であることが示唆されてきたが、これらの関連を示す確かな経時的エビデンスは少ない。本研究では、Framingham Offspring Cohortデータを用いて、フラミンガムリスクスコアに含まれる心血管リスク因子で調整しながら、喘息とCVDの生涯リスクの関連を経時的に検証した。【方法】1979～2014年にFramingham Offspring Studyの検査に参加した17～77歳の3,612名からなる前向き集団コホートのデータを解析した。研究のための聞き取り調査の際の医師の診断に基づいて喘息を定義した。CVD発症には、心筋梗塞 (MI)、狭心症、冠不全、脳卒中、一過性脳虚血発作、心不全が含まれた。時間依存型Cox回帰モデルを用いて、喘息とCVD発症の関係を検討した。【結果】全体として、研究期間中に533名 (15%) が喘息と診断され、897名 (25%) がCVDを発症した。未調整解析の結果、喘息はCVD発症増加と関連していることが明らかになった (HR 1.40、95%CI 1.17-1.68)。Cox回帰でも、既知の心血管リスク因子による調整後に、喘息とCVD発症の関連が示された (HR 1.28、95%CI 1.07-1.54)。【結論】追跡期間が35年以上に及んだ今回の前向き研究により、潜在的交絡因子で調整後、喘息はCVDのリスク因子であることが示された。CVDのリスクを評価する際には、喘息をCVD発症と死亡に寄与するリスク因子とみなして評価・管理する必要がある。

Chalitsios CV, Shaw DE, McKeever TM.

### Risk of osteoporosis and fragility fractures in asthma due to oral and inhaled corticosteroids : two population-based nested case-control studies.

Thorax. 2021 ; 76 ( 1 ) : 21-28.

7

【背景】喘息治療では吸入ステロイド薬 (ICS) および経口ステロイド薬 (OCS) が広く使われているが、喘息におけるステロイド薬による骨粗鬆症や脆弱性骨折 (FF) のリスクは十分に明らかになっていない。【方法】今回、Clinical Practice Research Datalink (CPRD) とHospital Episode Statistics (HES) の各データベースの連結データを用いて、2つのコホート内症例対照研究を実施した。喘息コホートを用いて、骨粗鬆症またはFF患者と、性別、年齢、診療をマッチさせた対照を別々に特定した。条件付きロジスティック回帰により、ICSおよびOCS投与と骨粗鬆症またはFFリスクとの関連を検討した。1種類以上のビスホスホネート系 (BP) 製剤を服用している患者の割合も算出した。【結果】前年のOCS/ICS累積処方量および処方回数と、骨粗鬆症またはFFリスクとの間に用量反応関係が認められた。交絡因子で補正後、OCSの処方回数が多かった患者 (9回以上 vs. 0回) は、骨粗鬆症リスクが4.50倍 (95%CI 3.21-6.11)、FFリスクが2.16倍 (95%CI 1.56-3.32) 上昇していた。ICSの処方回数が多かった患者 (11回以上 vs. 0回) のオッズ比は、骨粗鬆症が1.60 (95%CI 1.22-2.10)、FFが1.31 (95%CI 1.02-1.68) であった。累積処方量の影響も同様で、OCSまたはICSの処方量が多かった患者がリスクは高かった。OCSの処方回数が9回以上で、かつ、1種類以上のBP製剤を服用中の患者の割合は、骨粗鬆症およびFFでそれぞれ50.6%および48.4%であった。【結論】本研究の結果、OCSまたはICSの投与は喘息患者の骨に対する独立したリスク因子であると考えられた。喘息コントロールの維持には極力低用量でステロイド薬を投与することが推奨される。

## ● 治療

Harrison TW, Chanez P, Menzella F, et al.

Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI) : a randomised, controlled, phase 3b trial.

Lancet Respir Med. 2021 ; 9 ( 3 ) : 260-274.

8 【背景】 ANDHI試験は、ベンラリズマブの有効性（効果発現、HRQOL、増悪率、肺機能、鼻茸症状への影響）を評価するために実施された第Ⅲb相ランダム化二重盲検並行群間プラセボ対照試験である。【方法】 本試験は、ベースラインの血中好酸球数が $150/\mu\text{L}$ 以上で、Asthma Control Questionnaire 6 (ACQ-6) スコアが1.5以上の患者をスクリーニングし、高用量の吸入ステロイド薬とその他の長期管理薬を併用しているにもかかわらず、前年に2回以上の喘息増悪を経験した重症好酸球性喘息の成人患者（18～75歳）を対象に行われた。適格患者を、Webの統合回答システムを用いて、ベンラリズマブ30mgを8週に1回投与（最初の3回までは4週に1回投与）する群とプラセボを投与する群にランダムに割り付け（2：1、過去の喘息増悪回数が2回か3回以上か、経口ステロイド薬維持投与の有無、地域によって層別化）、それぞれ24週間投与した。有効性の主要評価項目は年間喘息増悪率で、約24週間の追跡期間にわたり率比（RR）を算出した。副次評価項目は、St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 総スコア（主要副次評価項目）、FEV<sub>1</sub>、Peak Expiratory Flow (PEF)、ACQ-6、Predominant Symptom and Impairment Assessment (PSIA)、Clinician Global Impression of Change (CGI-C)、Patient Global Impression of Change (PGI-C)、Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) のベースラインから投与終了時（24週目）までの変化とした。SNOT-22を除くすべての有効性解析は、ITT集団を対象とした全解析を用いて行った。SNOT-22は、医師が鼻茸と診断し、インフォームドコンセントが得られた患者群を対象に行った。【結果】 2017年7月7日～2019年9月25日に、患者656例がベンラリズマブ（427例）またはプラセボ（229例）を投与された。ベースラインの患者背景は重症好酸球性喘息と一致していた。ベンラリズマブは、24週間の治療期間中にプラセボと比較して喘息増悪リスクを49%有意に抑制した（RR推定値0.51、95%CI 0.39-0.65、 $p \leq 0.0001$ ）。SGRQ総スコアではプラセボと比較してベースラインから24週目まで臨床的に意味があり、統計的に有意な改善をもたらした（ベースラインからの最小二乗平均変化量 $-8.11$ （95%CI  $-11.41$ – $-4.82$ 、 $p \leq 0.0001$ ）、これは24週時点よりも前のすべての測定時点で同様の違いを示した。ベンラリズマブは、プラセボと比較して24週時点のFEV<sub>1</sub>、PEF、ACQ-6、CGI-C、PGI-C、PSIA、SNOT-22を改善し、早期の測定時点（1～4週以内）で差が認められた。有害事象（AE）は、ベンラリズマブ群427例中271例（63%）、プラセボ群229例中143例（62%）で報告された。ベンラリズマブ群427例で最も多く報告されたAE（頻度5%以上）は、鼻咽頭炎（30例 [7%]）、頭痛（37例 [9%]）、副鼻腔炎（28例 [7%]）、気管支炎（22例 [5%]）、発熱（26例 [6%]）であった。重篤なAEの報告はベンラリズマブ群（23例 [5%]）がプラセボ群（25例 [11%]）より少なく、唯一の共通する重篤なAE（頻度1%以上）は喘息の悪化で、ベンラリズマブ群の9例（2%）、プラセボ群の9例（4%）で報告された。【結論】 今回の結果は、重症好酸球性喘息患者に対するベンラリズマブの有効性プロファイルを拡大するものであり、本剤は患者報告アウトカム、HRQOL、肺機能、鼻茸症状に対して早期から臨床効果を示すことが明らかになった。